FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

NGUYEN QUANG GIAO

Né le 24 février 1937, à Hanoï (Viet Nam)

Présentée et soutenue publiquement le 17 novembre 1965

FORMES CLINIQUES DES PSEUDO-HERMAPHRODISMES MASCULINS

Président : M. J. MARIE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

NGUYEN QUANG GIAO

Né le 24 février 1937, à Hanoï (Viet Nam)

Présentée et soutenue publiquement le 17 novembre 1965

FORMES CLINIQUES DES PSEUDO-HERMAPHRODISMES MASCULINS

Président : M. J. MARIE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (
Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaud
d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lav
(G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (
Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (
Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Polonovski (J.)
—	Desgrez (P.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Dognon (A.)
—	Djourno (A.)
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie et Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
— —	Coujard (R.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)

	MM.
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
—	Kuss (R.)
—	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
—	Bricaire (H.)
—	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thér. génér.	Maurice (P.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Parrot (J.)
Physiologie et path. obst.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezelof (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Parasitologie	Larivière (M.)

Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Cliniques :

— carcinologique ..... Denoix (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker) ..... Redon (H.)
— cardiol. (Broussais) .. Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut) .. Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; Baumann (J.) - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.).
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) .. Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch) .... Padovani (P.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) .. Cauchoix (J.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) .... Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais) ..... Dubost (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec). Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis). Duperrat (F.)
— endocrinolog. (Pitié) .. Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades) ..... Lamy (M.)
— chir. et gynéc. (Broca) Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) . Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades) .... Turpin (R.)
— malad. infect. (Claude-Bernard) ..... Mollaret (P.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne) Delay (J.)
— maladies du sang (Broussais) ..... Bernard (J.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière) .... Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* N... - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Conte (M.) ; Kourilsky (R.) ; Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ... Debray (Ch.)
— médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... Marie (J.)

MM.

— médicale propédeutique (Broussais) ..... Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu) ..... Derot (M.)
— néphrologique (Necker) Hamburger (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié) . David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) . Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..... Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu) Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin). Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... Aubry (M.)
— pédiatrie (Trousseau) . Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... Brouet (G.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. Coste (F.)
— rhumatol. (Lariboisière) Sèze (S. de)
— stomatol. (Salpêtrière) . Dechaume (M.)
— thérap. chirur. (Vaugirard) ..... Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... Lemaire (A.)
— toxicologique (Widal) . Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré) ..... Judet (R.)
— urologique (Cochin) .. Aboulker (P.)
— urologique (Necker) .. Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau) Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... Domart (A.)
— (Lariboisière) ..... Bouvrain (Y.)
— (Pitié) ..... Rambert (P.)
— (Rothschild) ..... Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) . Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie ..... André (R.)
Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie Giberton (A.)
Maladies infectieuses ... Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Caroli (J.) ; Dreyfus (B.) ; Grossiord (A.) ; Lambling (A.) ; Launay (Cl.) ; Payet (M.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Néphrologie ..... Richet (G.)
Neuro-chirurgie ..... Le Beau (J.)
Neurologie ..... Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie ..... Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie . Maduro (R.)
Pédiatrie ..... Polonovski (Cl.)
Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie ..... Kreis (B.)
Meyer (A.)
Rhumatologie ..... Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique ..	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
	NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie ..... MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologique ..... SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROSOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A MA FEMME

A MON FILS

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES NEVEUX ET NIÈCES

A Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.

A la Mémoire du Docteur J. BOISSONNET

INTRODUCTION

Entendu dans son sens le plus large, le pseudo-hermaphrodisme masculin, ou survenant chez un sujet à destination masculine, peut être défini par le contraste entre :

— un sexe génétique (et souvent gonadique) *masculin ;*

— et une organisation génitale extérieure (et souvent psychique) féminoïde ou au moins ambiguë.

Dans le cadre des états intersexuels, il occupe une place privilégiée :

— *par sa fréquence* qui vient immédiatement après celle de l'hyperplasie congénitale des surrénales ;

— *par l'intérêt* que son étude a suscité au cours de ces dernières années, et qui s'est traduit par plusieurs mises au point, dont celles de P. Guinet.

Nous envisagerons successivement au cours de cette étude :

— Les étapes successives de la différenciation sexuelle normale de l'embryon.

— D'où découle la classification des pseudo-hermaphrodismes masculins.

— La physio-pathologie commune des syndromes de pseudo-hermaphrodisme masculin.

— Les principales variétés cliniques de ces syndromes.

— Et nous terminerons par un aperçu des problèmes thérapeutiques qui se posent une fois posé le diagnostic de cet état intersexuel.

LES ÉTAPES DE LA DIFFÉRENCIATION SEXUELLE NORMALE DE L'EMBRYON

Nous ne rappellerons ici que quelques données indispensables à la compréhension des faits cliniques. Deux étapes, bien schématisées par H. Bricaire, marquent la différenciation sexuelle de l'embryon.

A. — Première étape : Génétique

Elle se situe avant le troisième mois du développement fœtal.

1. Le sexe génotypique :

Il est déterminé dès la conception. Il est lié au dispositif chromosomial résultant de la fusion des deux cellules reproductrices. A la formule XX, caractérisant le génotype féminin, s'oppose la formule XY du sujet génétiquement masculin. L'étude microscopique directe de l'appareil chromosomique humain (B. Turpin et J. Lejeune) a récemment précisé et enrichi les acquisitions antérieures dues à la méthode de la numération de la chromatine sexuelle (Barr).

2. Le sexe gonadique :

Il ne se précise que secondairement.

a) *Jusqu'au deuxième mois de la vie intra-utérine,* l'ébauche gonadique est en effet indifférenciée, comportant une médullaire qui recèle les potentialités mâles et une corticale représentant un ovaire en puissance. De même, l'appareil gonophorique est mixte à ce stade : simultanément sont présents les canaux de Wolff, précurseurs mâles, et les canaux de Muller, précurseurs femelles. Le carrefour génital, ébauche des futurs organes génitaux externes, est lui aussi à double potentialité évolutive.

b) A partir de la sixième semaine environ, va s'orienter le sexe gonadique en accord avec le sexe génétique et par un relais enzymatique ou peut-être hormonal. Il semble que la *migration des gonocytes primordiaux* joue un rôle essentiel dans cette différenciation vers un testicule, si l'implantation se fait sur la médullaire, vers un ovaire si elle se fait sur la corticale. Cependant, l'autre territoire subit une régression tout en étant susceptible de reviviscence tant qu'il n'est pas complètement atrophié.

B. — Deuxième étape : Endocrinienne

Elle débute dès que la gonade embryonnaire est ainsi différenciée, et, plus précisément, au début de la huitième semaine. Elle aboutit à la détermination du *sexe gonophorique.*

Chez l'embryon mâle, qui nous intéresse particulièrement ici, cette étape se divise elle-même en deux périodes :

— *Première période du cinquantième au soixantième jour* du développement embryonnaire. Elle est marquée par une *régression des canaux de Muller,* vraisemblablement sous l'influence d'une substance distincte des androgènes sécrétés par le testicule fœtal.

— *Deuxième période : à partir du soixantième jour,* elle répond au *développement des voies génitales mâles,* à partir du système wolffien ; successivement s'individualisent l'épididyme, les vésicules séminales, puis le canal déférent. Il est vraisemblable qu'intervient alors une sécrétion testiculaire de type androgénique. Cette même sécrétion serait responsable de *l'orientation mâle du sinus uro-génital.* Celui-ci persiste en s'abouchant au bout du pénis, lui-même résultat de l'hypertrophie du tubercule génital, tandis que la soudure des bourrelets génitaux engendrera le raphé et le scrotum. Cette évolution morphologique s'achève au cours du quatrième mois, mais les testicules n'effectueront leur descente que plus tardivement.

Ces données concernant la différenciation des voies génitales ont été acquises à la suite des remarquables travaux d'embryologistes tels que E. Wolff, A. Raynaud et surtout A. Jost. Elles doivent être complétées par les notions suivantes qui aident grandement à la compréhension des anomalies morphologiques rencontrées :

a) En l'absence de sécrétion gonadique la différenciation du tractus génital se fait sur le mode féminin, quel que soit le sexe génétique, comme le prouvent les expériences de castration embryonnaire de A. Jost. L'ovaire ne joue donc qu'un rôle secondaire dans la diffé-

renciation sexuelle. Par contre, la sécrétion androgénique du testicule fœtal est indispensable à l'édification des voies génitales masculines qui suit la régression des canaux de Muller.

b) *L'administration d'androgène est capable d'infléchir le développement des voies génitales dans le sens de la masculinisation,* mais ceci pendant une période très limitée de la vie embryonnaire.

c) *Il est des inégalités de réceptivité des tissus aux hormones testiculaires.* C'est ainsi que le sinus uro-génital et les organes génitaux externes sont plus sensibles à l'action des androgènes que les canaux de Wolff et le lobe antérieur de la prostate, plus sensible que les lobes latéraux et postérieurs.

d) Enfin, à réceptivité égale, il semble bien que *l'influx hormonal se propage sur un mode de contiguïté.* Les effecteurs les plus proches de la gonade subissant par priorité les transformations morphologiques propres au sexe homologue.

CLASSIFICATION
DES PSEUDO-HERMAPHRODISMES MASCULINS

Toute tentative de classification doit obligatoirement tenir compte de l'enchaînement chronologique des faits, qui part d'un dispositif chromosomial propre au sexe masculin pour aboutir à une organisation somatique et psycho-sociale homologue.

Autrement dit, toutes les étapes de la différenciation sexuelle méritent considération, étapes que marquent successivement :

— *le sexe génétique* (chromosomial ou à défaut chromatinien);
— *le sexe gonadique* (habituellement différencié, mais parfois neutre);
— *le sexe gonophorique* (en sachant que toutes les discordances peuvent exister entre les voies génitales internes et la morphologie des organes génitaux externes);
— *le sexe somatique* déterminé au premier chef par les caractères sexuels secondaires ;
— enfin, *le sexe psychologique et social* dont l'importance est considérable dans la discussion des indications thérapeutiques chez l'adolescent ou l'adulte.

Partant de ces bases, et si l'on garde des pseudo-hermaphrodismes mâles une conception très large, il apparaît bien tentant d'en établir une *classification chronologique,* tenant compte de toute rupture possible de la chaîne au niveau de l'un quelconque de ses maillons, cela conduirait à distinguer :

1. Les pseudo-hermaphrodismes masculins liés a une rupture entre génotype et sexe gonadique :

Deux catégories pourraient en être individualisées selon le degré de rupture :

a) *Parfois, il s'agit d'une inversion totale* aboutissant :
— soit à un syndrome de Turner chez les mâles génétiques porteurs de reliquats ovariens ;
— soit au syndrome « ovaires non fonctionnels, infantilisme génital et sexe génétique mâle » individualisé notamment par M.P. Klotz.

b) *Ailleurs,* il y aurait seulement non-concordance aboutissant alors au classique syndrome de Turner avec véritable agénésie gonadique.

2. Les pseudo-hermaphrodismes masculins dus a une rupture entre sexe gonadique et sexe gonophorique :

Ce sont les plus classiques et même les seuls pour beaucoup qui méritent l'appellation de « pseudo-hermaphrodisme ».

a) *La rupture peut être totale* (surtout si l'on considère la morphologie génitale externe) aboutissant au syndrome de *féminisation testiculaire.*

b) Elle peut être *partielle,* responsable alors des divers stades d'ambiguïté sexuelle chez des sujets génétiquement mâles, porteurs de testicules.

Dans ce cadre pourrait aussi entrer le syndrome *d'hyperplasie lipoïde des surrénales* de Prader et Gurtner.

3. Les pseudo-hermaphrodismes masculins avec rupture entre sexe gonophorique et sexe somatique :

Nous sortons ici des données classiques pour entrer dans le domaine de l'hypothèse.

Si l'on admet l'existence de ces formes au nom de possibles troubles de la réceptivité tissulaire d'origine génétique, on peut sans doute y inclure :

a) *Certaines dysmorphies à révélation para-pubertaire* avec un morphotype intermédiaire, éventuellement une gynécomastie, un développement médiocre du système pileux.

b) *Peut-être même une partie des syndromes de Klinefelter* survenant chez des sujets de sexe génétique mâle. Cette conception est toutefois formellement rejetée par certains qui assignent à cette variété de dystrophie testiculaire une origine acquise. Poussant encore plus

loin, on serait amené à envisager le rattachement aux pseudo-hermaphrodismes masculins de certaines dissociations entre soma et sexe psychique. Le problème a pu être soulevé à propos de *travestisme*, mais aucune confirmation n'a été obtenue des études chromatiniennes récentes et nous n'y reviendrons pas. Si telle est la variété des aspects cliniques susceptibles d'entrer dans une classification élargie, il faut bien reconnaître que, sur le plan pratique, les seules formes méritant une description détaillée, car appartenant en propre aux pseudo-hermaphrodismes masculins, sont celles du deuxième groupe. Ce sont elles que l'on doit pouvoir identifier aujourd'hui sur la seule analyse clinique jointe aux données de la génétique moderne.

PHYSIO-PATHOLOGIE COMMUNE DES SYNDROMES DE PSEUDO-HERMAPHRODISME MASCULIN

Nous avons vu, en rappelant brièvement les étapes de la différenciation sexuelle de l'embryon, l'importance de trois facteurs intervenant successivement ou simultanément dans cette évolution : facteur génétique, facteur endocrinien, facteur de réceptivité tissulaire. L'un ou l'autre pouvant être en cause.

A. — Le rôle génétique

Son importance est attestée par le caractère familial de certaines variétés de pseudo-hermaphrodisme masculin et notamment du syndrome de féminisation testiculaire.

L'intervention d'une anomalie génique assume notamment la responsabilité des malformations prenant place au cours de la période initiale, celle du déterminisme gonadique. Sans doute doit-on incriminer un trouble de migration ou d'implantation des gonocytes primordiaux, ou plus encore, peut-être, une anomalie des inductions tissulaires contrôlant les interactions de la médullaire et de la corticale ; dans le cas qui nous intéresse ici, consolidation de la médullaire et rétrocession de la corticale. L'ébauche gonadique n'évoluerait donc pas dans un sens entièrement conforme à l'agencement chromosomique, et ainsi pourraient s'expliquer les pseudo-hermaphrodismes masculins du groupe I, avec dissociation entre génotype et sexe gonadique.

Mais on sait que des facteurs génétiques interviennent également dans la réceptivité des tissus aux substances hormonales, et l'on conçoit donc leur rôle éventuel dans les formes plus tardives ou plus dissociées de pseudo-hermaphrodismes (groupe II).

Pour P. Guinet, la non-réceptivité tissulaire aux androgènes pourrait être conditionnée par une anomalie génique intéressant le chromosome X ou un autosome.

B. — Le rôle endocrinien

Nous avons vu l'importance de la sécrétion testiculaire dans l'inhibition du système mullérien, puis dans la différenciation des voies génitales masculines.

1. Insuffisance du testicule fœtal :

L'insuffisance du testicule fœtal est donc capable d'expliquer à elle seule bien des variétés de pseudo-hermaphrodisme masculin. Gilbert-Dreyfus a bien schématisé les différentes éventualités selon que prédomine la carence du principe antimullérien (assurant normalement la régression des voies génitales féminines) ou celle du « principe virilisant » (permettant le développement du système wolffien et la différenciation masculine du sinus uro-génital) et aussi selon la chronologie précise du déficit sécrétoire. Cette dernière notion revêt une grande importance ; il semble en effet exister pour chaque ébauche gonophorique, une période élective de réceptivité aux principes hormonaux, période hors de laquelle une sécrétion parfaitement normale n'aboutira qu'à un développement médiocre ou nul.

Ainsi pourrait-on concevoir schématiquement trois types de carence fonctionnelle du testicule fœtal :

a) *Un déficit isolé, en principe antimullérien,* qui conduirait à un développement tubo-utérin (pseudo-hermaphrodisme interne). Le principe virilisant, normalement sécrété dans un second temps, ne pourrait de ce fait (et pour des raisons purement locales) exercer ses effets sur le système wolffien, tandis qu'il ne trouverait aucun obstacle dans son rôle de masculinisation des organes génitaux externes.

Cette variété est sans doute tout à fait exceptionnelle à l'état pur.

b) A l'opposé, *un déficit strictement limité au principe virilisant* et donc d'apparition plus tardive (au-delà du soixantième jour du développement embryonnaire). Il aboutirait obligatoirement à un pseudo-hermaphrodisme externe avec absence totale (ou plus souvent insuffisance) de différenciation masculine du sinus uro-génital et des bourrelets génitaux. Par contre, le principe antimullérien ayant été normalement sécrété à la fin du deuxième mois, les voies génitales internes ne comporteraient que des éléments d'origine wolffienne, en général d'autant plus sous-développés qu'ils seraient plus éloignés de la gonade.

c) *Un déficit associé du principe antimullérien et du principe virilisant* représente la troisième éventualité et sans doute la plus fréquemment réalisée en pratique.

L'aboutissant en est un *pseudo-hermaphrodisme mixte,* avec morphologie externe féminine ou ambiguë et coexistence d'éléments mulléricns et wolffiens en proportions variables.

La carence du principe antimullérien est-elle prédominante, le testicule fœtal retrouvant ultérieurement une partie de sa fonction virilisante, c'est alors que l'on aura schématiquement les conséquences suivantes :

— présence d'éléments mulléricns avec différenciation tubaire et parfois utérine, mais en général incomplètement développée, notamment à leur partie distale où les anomalies du raccordement au sinus uro-génital sont pratiquement constantes (pas de col utérin ouvert dans le vagin);

— réduction au minimum des vestiges wolffiens ;

— malformations des organes génitaux externes relativement discrètes, limitées par exemple à un hypospadias antérieur et à une cryptorchidie.

A l'inverse, lorsque domine la carence du principe virilisant, les vestiges mullériens étant très pauvrement représentés, les organes wolffiens seront habituellement prédominants. Leur développement sera toutefois variable, non seulement dans l'absolu, mais encore d'un point à un autre du tractus génital mâle. Les gonoductes les plus proches de la gonade seront dans l'ensemble les mieux individualisés, l'influx hormonal se propageant vraisemblablement, nous l'avons vu, sur un mode de contiguïté. Mais il n'y a là rien d'absolu, car la chronologie du déficit hormonal intervient également si la sécrétion du principe virilisant initialement correcte s'est tarie prématurément, seules seront bien développées les ébauches à réceptivité précoce : épididyme, prostate. Dans l'hypothèse contraire, où la sécrétion ne s'est amorcée que lentement, les organes à réceptivité tardive, tels que les déférents, seront les mieux représentés. Quant aux organes génitaux externes, les mêmes lois régissent leur évolution, tantôt vers un aspect ambigu, tantôt vers une morphologie parfaitement féminine, lorsque s'accuse à l'extrême la carence hormonale.

A la lumière de ces données physio-pathologiques, s'explique aisément la notion fondamentale d'une possible (et fréquente) discordance entre la morphologie génitale externe et l'aspect des voies génitales internes.

2. Autres facteurs endocriniens :

D'autres facteurs endocriniens peuvent-ils intervenir dans la réalisation de certains pseudo-hermaphrodismes masculins ? Le problème s'est posé à propos de cas avec féminisation totale ou avec gynécomastie importante d'une sécrétion anormale de substances à activité œstrogénique au cours des premiers mois de la vie intra-utérine. Cette sécrétion pourrait être dévolue au testicule fœtal lui-même, à la faveur, par exemple, de troubles enzymatiques affectant la stéroïdogénèse leydigienne : c'est là une hypothèse restée sans confirmation jusqu'alors. Une origine cortico-surrénale a d'autre part été suggérée. Prader et Gurtner ayant observé un sujet porteur de testicules, mais de morphologie externe parfaitement féminine, est mort dans un tableau de collapsus avec hyponatrémie, invoquaient des anomalies de synthèse hormonale intéressant à la fois les surrénales (hypertrophiées et bourrées de lipoïdes) et les testicules. Plus suggestives encore sont les observations de Gilbert-Dreyfus et collaborateurs, et de Mamou et Eric, concernant des hypospades gynécomastes porteurs de testicules avec une élimination fortement accrue d'œstrogènes. De ceux-ci, l'origine surrénalienne pouvait être suspectée :

— dans un cas, par une majoration considérable après perfusion d'A.C.T.H. ;

— dans l'autre, par un effondrement du taux de folliculine après radiothérapie surrénale.

Quoi qu'il en soit de ces faits demeurés exceptionnels, il reste que du point de vue endocrinien, la très grande majorité des pseudo-hermaphrodismes masculins trouve dans le double déficit sécrétoire du testicule fœtal une explication parfaitement satisfaisante.

C. — Les troubles de réceptivité

Nous n'y insisterons guère davantage, car nous avons eu déjà l'occasion de les évoquer à différentes reprises. Rappelons seulement que la variabilité extrême des constatations anatomiques d'un cas à l'autre, les discordances entre stades évolutifs concernant des organes pourtant d'origine et de destinations voisines, ne sauraient se concevoir sans l'intervention de facteurs tissulaires de sensibilité hormonale.

Un dernier problème se pose. Des anomalies de la réceptivité, acquises précocement au cours de la vie embryonnaire, peuvent-elles

se répercuter tardivement lors des transformations morphologiques de la période pubertaire ? On conçoit la difficulté de donner à cette question une réponse satisfaisante. C'est pourquoi l'extension du cadre des pseudo-hermaphrodismes masculins au troisième groupe de notre classification (rupture entre sexe gonophorique et sexe somatique) ne saurait être trop prudemment envisagée.

LES PRINCIPALES VARIÉTÉS CLINIQUES DE PSEUDO-HERMAPHRODISMES MASCULINS

Comme nous l'avons admis, parmi les nombreux aspects cliniques rattachables au pseudo-hermaphrodisme masculin dans une conception nosologique très large, seuls méritent une description détaillée ceux qui répondent à une rupture gonado-gonophorique. Les uns comportent une organisation génitale externe ambiguë et ce sont les plus anciennement reconnus. Les autres, d'individualisation plus récente, réalisent une morphologie extérieure parfaitement féminine.

Nous envisagerons essentiellement ces deux variétés principales, nous réservant de dire ensuite quelques mots d'autres formes à étiquette moins précise.

A. — Les divers types d'ambiguïté sexuelle chez des sujets mâles porteurs de testicules

On peut, avec P. Guinet, les diviser schématiquement en deux groupes suivant que l'aspect des organes génitaux externes rappelle plus ou moins le sexe mâle de destination primitive :

Premier groupe :

— Verge incurvée
— Hypospadias antérieur
— Cryptorchidie

} Type A de Guinet

Les malformations externes sont ici relativement discrètes et n'ont jamais prêté à discussion quant au sexe réel. Le scrotum est d'aspect normal, fermé par suite de l'accolement sur le raphé des bourrelets génitaux. Il est seulement hypotrophique et vide. En effet, les testicules ne sont pas perçus dans les bourses et cette *cryptorchidie* est un élément essentiel (et obligatoire) au diagnostic de pseudo-hermaphrodisme. De plus, *la verge est déformée,* incurvée et tendue à sa partie

inférieure par une corde fibreuse, adhérente à la gaine du corps caverneux. Une déhiscence du prépuce à la partie inférieure du sillon balano-préputial laisse apparaître un gland dépourvu de méat. L'*hypospadias* est bien détaché, pénien ou péno-scrotal prolongé en avant par deux minces lamelles cutanées. *Il existe des modifications de la partie terminale des gonoductes :* abaissement du *veru montanum* canalisé par un utricule profond de plusieurs centimètres. Par ailleurs, la prostate est atrophique. Parfois, on note la présence de formations mullériennes plus ou moins différenciées.

Cette variété de pseudo-hermaphrodisme masculin semble liée à une carence très partielle ou tardivement affirmée du principe virilisant sécrété par le testicule fœtal, quelle qu'ait été l'activité du « principe antimullérien ».

La question s'est posée de l'existence d'aspects encore plus frustes et dissociés limités à un hypospadias antérieur ou surtout à une cryptorchidie. On est alors tenté d'invoquer un trouble localisé de la réceptivité, mais ceci n'est pas incompatible, nous y avons insisté, avec le diagnostic de pseudo-hermaphrodisme. En fait, ce dernier ne pourra être retenu que sur la constatation de tissus tubaire et utérin, soit lors d'une exploration abdominale, soit dans le sac d'une hernie contenant en outre le testicule (syndrome de la hernie inguinale de l'utérus).

Deuxième groupe :

Verge atrophiée.
— Hypospadias postérieur.
— Scrotum fendu.

L'ambiguïté sexuelle est ici beaucoup plus accusée, pouvant laisser place à l'hésitation lors de la déclaration d'état civil. En raison de l'absence de soudure des bourrelets génitaux, il est fréquent que l'enfant soit déclaré du sexe féminin et donc élevé en fille. De toutes façons, c'est à la puberté que risquera d'éclater un véritable drame moral si l'évolution génitale et somatique s'avère de sens opposé à l'orientation psycho-affective et sociale antérieure : transformation pénienne du tubercule génital, mue de la voix, pilosité faciale, répartition masculine de la musculature et de la graisse chez un adolescent éduqué en fille, ou bien développement des glandes mammaires, transformation de l'habitus avec peau fine et chevelure abondante chez des « garçons » d'état civil.

Il serait de la plus haute importance d'éviter de tels conflits : malheureusement, l'évolution finale n'est guère prévisible au cours de l'enfance.

Les bourrelets génitaux se présentent sous la forme de deux replis labio-scrotaux évoquant :

— tantôt des grandes lèvres ;
— tantôt un scrotum bifide lorsqu'ils sont distendus par des testicules en place.

Le tubercule génital apparaît :

— tantôt comme une verge atrophiée ;
— tantôt comme un clitoris volumineux.

Le gland n'a pas de débouché urétral et est imparfaitement recouvert par deux feuillets cutanés. Le segment rétro-balanique est très court, mal libéré de la commissure antérieure des bourrelets. Parfois ceux-ci sont volumineux et, en se rejoignant, ils masquent l'organe clitorido-pénien.

Les plis génitaux peuvent se différencier en petites lèvres, mais celles-ci restent atrophiques et fusionnées en arrière.

Le débouché du canal urinaire réalise un hypospadias postérieur.

Suivant les connexions avec les voies génitales, GUINET distingue trois variantes :

a) *Un seul orifice urinaire* avec débouché intra-urétral des gonoductes (type B). Le sinus uro-génital persistant a gardé sa disposition masculine : le méat urinaire s'ouvre sur la fente uro-génitale sous forme d'un orifice allongé délimité de chaque côté par un repli cutanéo-muqueux. L'urètre collecte les ébauches mullériennes, comportant un utricule abaissé et dilaté, parfois prolongé par une ébauche tubaire.

b) *Une fente génitale,* abouchement séparé des orifices urétral et génital dans une cavité sinusienne intermédiaire (type C). Il s'agit alors d'une simple dépression ou d'une fente allongée comportant : en haut, le méat urinaire, terminant un urètre raccourci (hypospadias vulviforme); en arrière, un orifice plus large et plus profond, de signification génitale, se rapprochant plus ou moins d'un vagin rudimentaire.

c) *Une fente génitale vestibulaire* s'ouvrant sur un vagin bien individualisé : abouchement du méat à sa partie supérieure (type D de GUINET).

L'aspect d'ensemble est celui d'une cavité vaginale peu développée avec un clitoris hypertrophié. On ne voit que très rarement un col utérin.

Quant aux *organes génitaux internes,* le bilan ne peut en être dressé que par une laparotomie et l'aspect extérieur ne permet en

rien d'en préjuger. Le système wolffien peut se retrouver au complet ou n'être que pauvrement ou partiellement représenté. Quant aux dérivés mulléricns, leur différenciation est inversement proportionnelle, tantôt nulle ou rudimentaire, tantôt très poussée, pouvant aboutir à l'édification de trompes et d'un utérus.

Les testicules sont en situation variable, labio-scrotale, inguinale ou pelvienne.

La pathogénie de ce deuxième groupe de pseudo-hermaphrodisme relève d'un déficit important et plus ou moins prolongé de la sécrétion androgénique du testicule fœtal. La carence antérieure du principe anti-mullérien peut seule expliquer les cas où trompes et utérus sont présents.

Du point de vue évolutif, si l'on met à part l'atteinte psychique et les troubles de la libido qui peuvent suivre une évolution pubertaire discordante, deux risques menacent ces sujets :

— d'une part, la cancérisation d'un testicule ectopique ;
— d'autre part, dans les formes à masculinisation prédominante, une gêne lors de la miction et de l'érection, amenant bien souvent à consulter l'urologue.

B. — Le syndrome de féminisation testiculaire

C'est la forme la plus évoluée du pseudo-hermaphrodisme mâle, puisqu'elle associe à un équipement chromatinien de type masculin et à des testicules, une morphologie parfaitement féminine.

Bien étudiée notamment par Monis, cette variété particulière d'intersexualité a fait l'objet de travaux récents parmi lesquels, en France, ceux de Bricaire et de Thoyer-Rozat, et de Netter et Lumbroso. Le nombre de cas publiés dépasse largement la centaine. L'anomalie est fréquemment retrouvée chez plusieurs membres d'une même famille (sœurs, tantes) et se transmet par les femmes cliniquement saines. Dans les familles atteintes, les pseudo-hermaphrodismes sont en large excès sur les garçons normaux.

Cliniquement, rien ne peut attirer l'attention jusqu'à l'âge de la puberté, à moins qu'une intervention pour « hernie » ne permette de reconnaître l'existence d'un testicule en situation inguinale.

C'est seulement chez la « jeune fille » que le tableau clinique devient très particulier. En effet, tandis que l'apparence extérieure est parfaitement féminine (morphogramme, organes génitaux externes), tandis que les seins eux-mêmes se sont développés normalement (si

l'on met à part une possible dystrophie du mamelon), tandis que le psychisme est celui d'une femme normale, que la libido est normale de même souvent que les rapports sexuels, plusieurs anomalies sont retenues :

— tout d'abord, aménorrhée primaire, rebelle aux œstrogènes, qui est habituellement le motif de la consultation ;

— souvent aussi, on note l'absence ou la discrétion de la pilosité sexuelle réduite par exemple à quelques poils sur les grandes lèvres ou le mont de Vénus ;

— au toucher, ou mieux encore à l'examen au spéculum, on note l'absence de col et d'orifice utérin, constante, et qui doit faire suspecter le diagnostic. Le vagin peut être normal ou plus ou moins atrophié ;

— enfin, dans un tiers des cas environ, on trouve dans les grandes lèvres ou le canal inguinal une tuméfaction correspondant à la gonade ectopique.

Il suffit, devant ces anomalies, de faire pratiquer *une étude chromosomique* qui va révéler une formule XY identique à celle des hommes normaux.

Les données anatomo-pathologiques sont dès lors prévisibles ; l'exploration chirurgicale de la cavité péritonéale montre des gonades ressemblant macroscopiquement à des testicules et de siège variable, parfois dans le petit bassin, au niveau de la fossette ovarienne, plus fréquemment à l'origine interne à l'intérieur du canal inguinal.

Autour d'elles, on trouve fréquemment des dérivés wolffiens (épididymes, déférents) et des résidus mullériens, notamment une ébauche de trompe. La présence d'un utérus est exceptionnelle et, en tout cas, il n'y a jamais de raccordement cervical avec le vagin.

L'*étio-pathogénie* du testicule féminisant reste assez mystérieuse. Le facteur génétique semble ici primordial, en raison de l'incidence familiale. On peut supposer que le trouble apparaît au cours de la vie embryonnaire, entre le cinquantième et le soixantième jour.

Encore n'est-il pas certain que les anomalies morphologiques soient la seule conséquence d'une insuffisance androgénique du testicule fœtal, et c'est à propos du syndrome de féminisation testiculaire que l'on a pu évoquer un trouble enzymatique aboutissant à l'élaboration prédominante d'œstrogènes testiculaires. Un autre facteur sur lequel insiste M. Bricaire, a été invoqué par Wilkins : il s'agit d'une anomalie de la réceptivité tissulaire avec insensibilité aux androgènes. Un fait thérapeutique suggère une telle explication : c'est l'impossibilité d'obtenir par la testostérone un développement normal de la pilosité.

La régression du système mullérien ne serait pas inconciliable avec cette théorie, puisqu'elle ressortit à une sécrétion testiculaire différente des androgènes.

Données biologiques et histologiques :

Elles sont, en fait, communes à toutes les variétés classiques de pseudo-hermaphrodisme masculin que nous venons d'envisager.

L'*étude biologique* n'apporte aucune donnée fondamentale. Les 17-cétostéroïdes sont à un taux variable de 5 à 25 mg/24 h, et même parfois davantage. L'hyperandrogénie, lorsqu'elle existe, serait volontiers d'origine cortico-surrénale, comme Decourt et Jayle ont pu le vérifier dans un cas, par le dosage de la déhydroépiandrostérone et l'épreuve de frénation à la déxaméthasone. Les œstrogènes urinaires sont habituellement à la limite supérieure des chiffres trouvés chez l'homme. Le taux de F.S.H. est le plus souvent normal, entre 5 et 50 U.S., parfois élevé. Il n'y a donc pas de syndrome biologique spécifique de ces états intersexuels.

L'examen histologique de la gonade permet de retrouver les éléments constitutifs du testicule : tubes séminifères en grand nombre, parfois tassés les uns contre les autres, de diamètre rétréci, voire hyalinisés, contenant des cellules de Sertoli normales mais, en règle, pas d'éléments différenciés de la lignée germinale : tissu interstitiel normal contenant des cellules de Leydig nombreuses, parfois hyperplasiées ou groupées, sans anomalies sécrétoires apparentes. Plus exceptionnellement s'observent des dégénérescences malignes du testicule.

Dans certains cas, aux structures précédentes s'associent des éléments indifférenciés et, comme le souligne Guinet, de telles observations ménagent la transition avec le syndrome de Turner.

C. — Les autres variétés cliniques de pseudo-hermaphrodisme masculin

Nous ne ferons que les évoquer rapidement puisque leur intégration dans ce groupe d'états intersexuels n'est pas classique et ne peut être suggérée qu'à la faveur d'hypothèses non confirmées jusqu'ici.

1. Syndrome de Turner :

Le syndrome de Turner s'éloigne beaucoup cliniquement des formes qui ont été décrites jusqu'ici. Anatomiquement, on n'y trouve pas,

en principe, de tissu testiculaire. Cependant, nous avons signalé que des aspects transitionnels avaient été observés chez des sujets atteints de syndrome de féminisation testiculaire. En vérité, l'intégration du syndrome de Turner, dans un cadre élargi du pseudo-hermaphrodisme masculin (groupe I), ne peut être envisagée que sur la constatation d'un équipement chromosomial XY (et non pas Xo) chez certains sujets atteints de cette dysgénésie gonadique.

2. Il en va de même du syndrome « ovaires non fonctionnels, infantilisme génital et sexe génétique male

dont H.P. Klotz et collaborateurs ont rapporté 7 observations. Il convient encore là de vérifier l'agencement chromosomique (et non pas seulement chromatinien) avant de se prononcer.

3. Dysmorphies para-pubertaires :

Certaines dysmorphies para-pubertaires méritent-elles de figurer parmi les pseudo-hermaphrodismes masculins, à l'autre bout de la chaîne (groupe III).

Le problème pourrait être posé à propos de gynécomasties avec morphologie féminoïde et insuffisance du système pileux associée ou non à une dystrophie testiculaire chez des sujets de sexe génétique mâle. L'existence d'anomalies semblables (ou de pseudo-hermaphrodismes classiques) au sein de la même famille, et surtout, comme pour les cryptorchidies isolées, la découverte de formations mullériennes dans le petit bassin seraient évidemment des arguments de poids en l'absence desquels tout n'est qu'hypothèse.

Bien entendu, si une confirmation en était obtenue, une large place reviendrait aux facteurs de réceptivité tissulaire dans la physio-pathologie de ces formes dissociées.

APERÇU THÉRAPEUTIQUE

En matière de traitement d'un pseudo-hermaphrodisme masculin, deux problèmes doivent être envisagés :

— l'un se rapporte à l'adaptation au sexe apparent que l'on désire consolider ;

— l'autre concerne la conduite à tenir vis-à-vis du testicule ectopique.

Premier problème

Quel sexe apparent choisir et comment *le favoriser ?*

La solution peut en être très simple ou très complexe suivant le type de pseudo-hermaphrodisme.

Elle est aisée lorsqu'il s'agit d'une simple hypospadie antérieure avec cryptorchidie. Le sexe d'état civil antérieur et donc le « sexe social » sont en accord avec le sexe gonadique, et les organes génitaux externes permettront une vie sexuelle conforme. Il faut continuer d'élever ces enfants en garçons, et l'on discutera en temps opportun de la nécessité d'une plastie urétrale, d'un abaissement des testicules, voire de la résection d'une gynécomastie si elle survenait à la puberté.

La conduite à tenir est encore très simple devant un syndrome de féminisation testiculaire le plus souvent reconnu après l'étape pubertaire, chez un être féminisé du double point de vue somatique et psycho-social. En aucun cas, il ne faut révéler le diagnostic à l'intéressé ni à sa famille, tout au plus prévenir celle-ci de la stérilité définitive et de l'impossibilité d'obtenir des menstruations. On sera éventuellement conduit à agrandir la cavité vaginale pour permettre des relations sexuelles qui peuvent être tout à fait normales. Mais il est inutile de vouloir développer la pilosité ambo-sexuelle. Toute hormonothérapie s'avèrerait à cet égard inefficace.

Par contre, l'embarras peut être grand devant un syndrome de véritable ambiguïté sexuelle dans l'ignorance où l'on se trouve de

l'orientation somatique future à la puberté. Si l'enfant est vu tardivement, il est nécessaire de ne pas contrarier le sexe psycho-social déjà acquis, sous peine de catastrophe morale. S'il est vu avant que son éducation ait été orientée, on ne s'acharnera pas à vouloir maintenir à n'importe quel prix le sexe gonadique et l'on tiendra compte essentiellement des organes génitaux externes. Si le scrotum est fermé, si le pénis n'est pas trop hypotrophique, on élèvera l'enfant en garçon et, ultérieurement, on envisagera une chirurgie plastique avec une éventuelle androgénothérapie post-pubertaire pour parachever l'évolution masculine. Si, par contre, les bourrelets génitaux restent individualisés avec une verge très atrophique, mieux vaut élever l'enfant en fille en constituant en temps utile un vagin utilisable avec réduction éventuelle du tubercule génital. On sera amené, dans ces cas, à pratiquer une castration pré-pubertaire, puis une œstrogénothérapie, afin d'éviter la surprise d'une puberté masculine et de parfaire la féminisation.

Deuxième problème

Quelle conduite adopter vis-à-vis du testicule ectopique ?

Il se pose pratiquement dans tous les cas.

La castration peut avoir une indication fonctionnelle, comme nous venons de le voir, dans les cas où l'on craint une masculinisation pubertaire chez un être élevé en fille.

Dans les autres cas, bien des auteurs lui accordent également une indication de prudence, cette fois pour pallier le risque de cancérisation. Ce dernier n'est pas négligeable, puisque une statistique de Manoris fournit 7 cas de cancer de la gonade ectopique sur 81 cas de testicule féminisant. Il convient alors de faire suivre l'intervention d'une thérapeutique œstrogénique destinée à maintenir la féminisation harmonieuse et à éviter les bouffées de chaleur qui suivent inévitablement la castration. Netter conseille à cet égard l'implantation de 40 à 60 mg d'œstradiol à renouveler à la demande.

Ainsi, chaque cas de pseudo-hermaphrodisme masculin doit être traité sans idée préconçue. Mieux vaut faire abstraction de toute donnée théorique et tenir compte au maximum de l'avenir psychique de ces sujets qu'il serait désastreux de compromettre irrémédiablement par une rupture délibérée d'un équilibre psychique souvent déjà précaire, ou par la révélation d'un diagnostic qui doit rester la propriété du seul médecin.

CONCLUSION

De cette étude, il ressort que le pseudo-hermaphrodisme masculin constitue une entité particulière qui, entendu dans son sens le plus large, peut être définie par le contraste entre :

— *un sexe génétique* et souvent gonadique masculin ;
— et une organisation génitale extérieure et souvent psychique féminoïde ou plus ou moins ambiguë.

Nosologiquement, on peut classer les différents types de pseudo-hermaphrodisme masculin en tenant compte d'une rupture survenue entre deux étapes consécutives à la différenciation sexuelle :

— soit entre génotype et sexe gonadique ;
— soit entre sexe gonadique et sexe gonophorique, éventualité qui est le plus souvent réalisée ;
— soit entre sexe gonophorique et sexe somatique.

L'anomalie à l'origine de la constitution d'un pseudo-hermaphrodisme masculin *peut porter sur chacun des facteurs* qui interviennent de façon simultanée ou successive dans la différenciation sexuelle de l'embryon. Ces facteurs sont au nombre de trois :

— un facteur *génétique ;*
— un facteur *endocrinien,* dont le rôle est capital ; c'est essentiellement *l'insuffisance du testicule fœtal,* mais il n'est pas exclu que d'autres facteurs endocriniens puissent également jouer un rôle ;
— un facteur de *réceptivité tissulaire,* les tissus embryonnaires répondant de façon plus ou moins nette à la stimulation hormonale.

Les formes cliniques des pseudo-hermaphrodismes masculins sont multiples :

1° *Dans un premier groupe,* on range les divers types d'ambiguïté sexuelle chez des sujets mâles porteurs de testicules. Ces anomalies ont été parfaitement étudiées par P. Guinet qui décrit :

— *un premier groupe* dont les caractères sont les suivants : verge incurvée, hypospadias antérieur, cryptorchidie (groupe A);

— *un second groupe* caractérisé par : une atrophie de la verge, un hypospadias postérieur et une fente scrotale ; ce groupe comporte lui-même des variantes suivant les connexions du canal urinaire avec les voies génitales :

  — un seul orifice urinaire avec débouché intra-urétral des gonaductes (type B);

  — une fente uro-génitale avec abouchement séparé des orifices urétral et génital dans une cavité sinusienne intermédiaire (type C);

  — une fente génitale vestibulaire s'ouvrant sur un vagin bien individualisé, avec abouchement du méat à sa partie supérieure (type D).

2° *Une seconde grande variété de pseudo-hermaphrodisme masculin* est constituée par le syndrome de féminisation testiculaire, entité parfaitement définie, autonome, que les travaux récents de Bricaire et de Netter ont permis de mieux connaître. C'est la forme la plus évoluée du pseudo-hermaphrodisme mâle, puisqu'elle associe :

  — à un équipement chromatinien de type masculin et à des testicules ;

  — une morphologie parfaitement féminine.

3° *Quant aux autres variétés cliniques de pseudo-hermaphrodisme masculin,* leur intégration dans ce groupe d'états intersexuels n'est pas classique et ne peut être suggérée qu'à la faveur d'hypothèses non confirmées jusqu'ici. Il s'agit :

  — *du syndrome de Turner ;*

  — *du syndrome « ovaires non fonctionnels,* infantilisme génital et sexe génétique mâle » récemment individualisé par Klotz et collaborateurs ;

  — *de certaines dysmorphies* para-pubertaires.

En matière de traitement d'un pseudo-hermaphrodisme masculin, deux problèmes doivent être envisagés :

— Le premier :

A trait à l'adaptation au sexe apparent que l'on désire consolider. Les indications sont faciles à porter en cas de *masculinisation suffisante* avec, par exemple, simple hypospadie antérieure, ou au contraire devant un *syndrome de féminisation testiculaire.* Par contre, l'em-

barras peut être grand devant un syndrome de véritable ambiguïté sexuelle dans l'ignorance où l'on se trouve de l'orientation somatique future à la puberté. Il est en tout cas essentiel si l'enfant est vu tardivement, de ne pas contrarier le sexe psycho-social déjà acquis sous peine de catastrophe morale.

— Le second :

Est relatif à la conduite à adopter vis-à-vis du testicule ectopique. Il semble que, sur ce point, la castration ait de larges indications :

— soit que l'on redoute une masculinisation pubertaire chez un être élevé en fille ;

— soit pour pallier le risque de cancérisation.

On voit donc, au terme de cette étude, que chaque sujet porteur d'un pseudo-hermaphrodisme masculin pose des problèmes d'ordre embryologique, physio-pathologique, nosologique, clinique et thérapeutique particuliers, que seule une analyse soigneuse permettra de résoudre.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
JULIEN-MARIE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Ainger (L.E.), Zapata (G.C.), Ely (R.S.) et Kelley (V.C.). — Female pseudo-hermaphrodisme with penile urethra. (*A.M.A. J. Dis. Child.*, 1958, **95**, 4, 410.)

Bayliss (R.I.S.), Broadbent (I.E.) et Steinbeck (A.W.). — Congenital adrenal hyperplasia. Effects of corticotrophism and tetrahydrocortisone. (*Lancet*, 1954, 1, 434.)

Bentick (R.C.), Lisser (H.) et Reilly (W.A.). — Female pseudo-hermaphrodism with urethra masquerating as procesius of puberty an cryptorchidism. (*J. Clin. Endocrinal and Metab.*, 1965, **16**, 3-412.)

Bernheim (M.), Wertheimer (P.), Guinet (P.), François (R.) et Sutet (J.). — Les syndromes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal d'origine tumorale chez l'enfant. (*Sem. Hôp. Paris*, 1954, **30**, 4.)

Blizzard (R.M.), Liddle (C.W.), Mignon (C.J.) et Wilkins. — Aldosteron excretion in vintizing adrenal hyperplasia. (*J. Clin. Investig.*, 1959, **38**, 1442.)

Boissonat (P.). — L'hypospadias. (*Rev. Chir.*, 1954, **73**, 288.)

Bolognosi. — Presenza di testicula e di utero nel saco eniaro d'un voma. (*Arch. Ital. Chir.*, 1921, **3**, 393.)

Breton (A.). — Les états intersexués chez le nourrisson. (*Sem. Hôp. Paris*, 1959, **33**, 1069.)

Bricaire (H.). — Les états intersexuels. (In *Acquisitions Médicales Récentes*, Flammarion édit., 1957, pp. 51-67.)

Bricaire (H.) et Thoyer-Rozat (J.). — A propos d'une observation de pseudo-hermaphrodisme masculin du type testicules féminisants. (*Soc. Gyn. Obst. Paris*, 1958, pp. 130-138.)

Bongiovanni (A.M.) et Clayton (G.W.). — A simplified method for the routine determination of pregnanedial anal pregnanetrial in urine. (*Bull. John Hopkins Hospital*, 1954, **94**, 4, 180.)

Bunge (R.G.) et Bradburry (J.T.). — A 10 yearold boy with a positive sex chromatin test. (*J. Urol.*, 1957, 78-775.)

Child (S.B.), Grumbach (M.M.) et Van Wyk (J.J.). — Virilizing adrenal hyperplasia : a genetic and hormonal study. (*J. Clin. Investig.*, 1956, 35, 213.)

Cornweld (J.C.) et Hermann (W.). — Intersexuality in mentally deficient patients. (*Acta End.*, 1958, 27, 369.)

Cox (R.I.) et Finkelstein (M.). — Pregnane 3-17-20 nial and pregnane 3-17-20 trialane excretion by patients with adreno cortical dysfunction. (*J. Clin. Investig.*, 1957, **36**, 12, 1726.)

Decourt (J.). — Nouvelles données apportées aux problèmes de psychologie sexuelle par l'étude des états intersexuels. (*Rev. du Prat.*, mars 1961, **11**, 7, 709-724.)

Decourt (J.) et Jayle (M.F.). — Pseudo-hermaphrodisme masculin avec hyperandrogénie cortico-surrénale. (*Ann. d'Endocrinologie*, 1960, **21**, 4, 528-532.)

Decourt (J.), Louchart (J.) et Cloarec (M.). — Essai de stimulation des gonades par la gonadotrophine chononique dans 6 cas de syndrome de Klinefelter. (*Ann. d'Endocrinologie*, 1958, 19, 134.)

Dorfman (R.I.). — Adrenocortical steroid in humans metabolism and genealization. (In *Ciba Foundation Colloquia in Endocrinology*, Boston, 1955, vol. 8, p. 112.)

Dreyfus (G.). — Les pseudo-hermaphrodismes masculins. (In *Actualités Endocrinologiques*, Les Editions de Méd. Prat., édit., 1960, 1 vol., pp. 39-44.)

Dreyfus (G.), Savoie (J.C.), Sébaoun, Alexandre (C.) et Belasch (J.). — Etude d'un cas familial d'androgynoïdisme avec hypospadias grave, gynécomastie et hypercœstrogénie. (*Ann. d'Endocr.*, 1957, **18**, 1, 93-101.)

Dreyfus (G.), Zara (M.), Sébaoun (J.) et Belaisch (J.). — A propos d'un cas de maladie de Klinefelter à sexe chromatinien féminin. Essai d'interprétation nosologique des syndromes klinefeltériens. (*Sem. Hôp. Paris*, 1958, 34, 1304.)

Eberlein (W.R.) et Bongiovanni (A.M.). — Partial characterization of urinary adrenocortical steroidi in adrenal hyperplasia. (*J. Clin. Investig.*, 1955, **34**, 8, 1337.)

Falcidero (P.) et Biancheri (V.). — Seminoma abdominale in pseudo ermafrodita. (*Arch. Ital. Chir.*, 1958, 83, 261.)

Ferguson-Smith (M.A.). — Chromatine positive Klinefelter's syndrome (primary micro-orchidism) in a mental deficiency hospital. (*Lancet*, 1959, **1**, n° 7027, 928.)

— The pre-pubertal testicular lesion in chromatine positive Klinefelter's syndrome (primary micro-orchidism) as seas in mentally handicapped children. (*Lancet*, 1959, **1**, n° 7066, 219.)

Gallager (I.F.), Kappas (A.), Spencer (H.) et Lazle (D.). — Influence of invasivenesi hormones and amphenones as steroids in adrenal carcinoma. (*Science*, 1956, **124**, 3220, 427.)

Giacobini (J.W.). — Congenital hernia in amale containing a rudimentary uterus. (*Am. J. Surg.*, 1946, **72**, 604.)

Gleen (H.M.) et Helson (D.H.). — Chemical method for the determination of 17 hydroxy corticosteroids and 17 ketosteroids in unne following hydrolyse with beta glycuronidase. (*J. Clin. Endocrinal and Metab.*, 1953, **13**, 911.)

Gordan (G.S.), Overstreet (E.W.), Traut (H.F.) et Winch (G.A.). — Syndrome de dysgénésie gonadique, forme d'agénésie ovarienne avec manifestations adrogéniques. (*J. Clin. End. and Met.*, 1955, **15**, 1.)

Greenbbzatt (R.P.), Carmona (N.) et Higdon (L.). — Dysgénésies gonadiques à manifestations androgéniques. (*J. Clin. End. and Metab.*, 1956, **16**, 235.)

Greenbbatt (R.P.). — Présence d'un ovule dans une gonade dysgénétique avec sexe chromatinien masculin. (*J. Clin. End. and Metab.*, 1958, **18**, 227.)

Granjon (A.) et Yanotti (S.). — Deux sœurs androgynoïdes. (*Presse Méd.*, décembre 1957, 94, 2180-2183.)

Griboff (S.I.) et Lawrence (R.). — The chromosomal etiology of congenital gonadal defech. (*Amer. J. Med.*, 1961, **30**, 554.)

Grundwaldt (R.) et Bates (R.). — Peraltic urethra : report of a case. (*Pediatrics*, 1957, **20**, 503.)

Guinet (P.). — Le pseudo-hermaphrodisme mâle. (*Rev. du Prat.*, 1958, **8**, 18, 2135-2147 ; — *Rev. Lyon. de Méd.*, 1960, **9**, 99-111.)

Guinet (P.) et Normand (J.). — Les anomalies du sinus uro-génital. (In *Colloques sur la Fonction Endocrine du Testicule*, Paris, Masson édit., 1957, pp. 276-294.)

Guinet (P.), Perrin (J.), Mousselon (J.) et Garin (J.P.). — Etude histologique et biologique d'un cas d'hermaphrodisme vrai par ovotestis. (*Ann. End.*, 1953, **14**, 623.)

Guinet (P.) et Putelat (R.). — L'évolution embryologique de l'appareil génital. (*Rev. Lyon. de Méd.*, 1960, **9**, 2, 43-56.)

Guinet (P.) et Putelat (R.). — Etude anatomo-clinique de l'hermaphrodisme vrai. (*Rev. du Prat.*, 1er mars 1961, **11**, 7, 677-686.)

Jeune (M.) et Bertrand (J.). — Pseudo-hermaphrodisme féminin avec virilisation totale (urètre pénien) par hyperplasie surrénale. A propos d'un cas. (*Ann. Pédiat.*, juin-juillet 1959, 2131, 345.)

Jones (H.W.) et Jones (G.E.S.). — The gynecological aspects of adrenal hyperplasia and allied disorders. (*Ann. J. Obst. and Gyn.*, 1954, **68**, 5, 1330.)

Hanley (H.G.). — A male pseudohermaphrodist with mullerian derivatives. (*Brit. J. Surg.*, 1953, **41**, 216.)

Hinman (F. Jr). — Sexual trands in female pseudohermaphrodism. (*J. Clin. Endocrinal*, 1951, **11**, 5, 477.)

Jost (A.). — L'étude physiologique de la différenciation embryonnaire du sexe et l'interprétation de diverses anomalies sexuelles. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1957, 87, 275.)

— Les bases biologiques de l'interprétation de certaines anomalies sexuelles. (*Ann. d'Endocr.*, 1956, **17**, 4, 479-484.)

Jayle (M.F.), Crépy (G.) et Scholler (R.). — Dosage des 17-stéroïdes urinaires. (*Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd.*, 1957, 33, 4.)

Jayle (M.F.), Scholler (R.) et Garrone (G.). — Action des gonadotrophines chorioniques sur l'excrétion des 17-cétostéroïdes, des phénolstéroïdes, des corticoïdes et du prégnandial chez l'homme. Exploration dynamique du testicule. (In *Colloque sur la Fonction Endocrine du Testicule*, Paris, Masson édit., 1957.)

Jaoude (F.A.), Beaulieu (E.E.) et Jayle (M.F.). — Fractionnement par chromatographie sur papier des 17-cétostéroïdes neutres urinaires au cours de l'hyperplasie virilisante congénitale cortico-surrénale. (*Acta Endocrinol.*, 1957, **26**, 1, 30.)

Jones (M.), Charpa (T.) et Verney (R.). — Hyperplasie surrénale à manifestations tardives chez un garçon de huit ans. (*Pédiatrie*, 1956, **11**, 462.)

Jost (A.). — La différenciation sexuelle de l'embryon. (In *Hermaphrodism and Congenital Anomalies*, Baltimore, William and Wilkins edit., 1958.)

Klinefelter (H.F.), Reinfenstein (E.C.) et Albright (F.). — Syndrome characterised by gynecomastia, aspermatogenesis withaout A. Ley-

digism and increased secretion of folliculo-stimulating hormon. (*J. Clin. Endocr.*, 1942, **2**, 615.)

Klotz (H.P.), Chimènes (H.) et Mauvais (P.). — Le syndrome « ovaires non fonctionnels », infantilisme génital et sexe chromatique mâle. (*Sem. Hôp. Paris*, 1959, **35**, 55, 3230-3239.)

Klotz (H.P.), Gorins et Sors (C.). — Syndromes de Turner et sexe génétique. (*Ann. End.*, 1956, 17, 147.)

Klotz (H.P.) et Sors (C.). — A propos du syndrome de Klinefelter et de son diagnostic pré-pubertaire. (*Ann. Endocr.*, 1958, 128.)

Launay (Cl.), Verliac (F.), Canlorbe (P.) et Blanc (A.). — Problèmes d'avenir posés par un cas de pseudo-hermaphrodisme gynandroïde. (*Arch. Franç. Péd.*, 1958, **15**, 1, 105.)

Lelong (M.), Joseph (R.), Le Tan Vinh, Borniche (P.) et Laumonnier (R.). — Un cas de syndrome de Klinefelter avec signes hormonaux d'hyperfonctionnement cortico-surrénal. (*Bull. et Mém. Soc. Mém. Hôp. Paris*, 1950, **25-26**, 1352.)

Lelong (M.), Petit (P.), Canlorbe (P.), Sebaoun Zugman (Mme M.), Cendron (J.), Borniche (P.) et Scholler (R.). — Les anomalies de la détermination sexuelle. (*Sem. Hôp. Paris, Ann. Péd.*, 1959, 53, 582.)

Mackenzie (D.W.). — Pseudohermaphrodismus masculinus internus. Congenital malformation in scrotum : ovotestes and uteris in night position of scrotum. (*Surg. Gynec. Obst.*, 1922, **34**, 51.)

Mackenzie (K.). — Developmental anomalies of the female reproductive urgans, with two cases of pseudohermaphrodistism. (*The Austr. and New Zeal. J. Surg.*, 1934, **4**, 171.)

Mamou (H.) et Eric (Mme C.). — Pseudo-hermaphrodisme mâle avec hyperœstrinisme surrénal. (*Sem. des Hôp.*, 1959, **35**, 48, 7, 2777-2782.)

Marie (J.), Barret (J.), Hébert (S.), Roussel (L.), Horowitz (F.). — Le syndrome d'hyperplasie cérébriforme des surrénales de la période néo-natale. (*Arch. Fran*1. *Pédiat.*, 1952, **9**, 8, 785.)

Matheson (W.J.) et Ward (E.M.). — Hormonal sex reversal in a female. (*Arch. Dis. Childhood*, 1854, 29, 143.)

Money (J.), Hampson (J.C.) et Hampson (J.L.). — Hermaphroditism recommandations concerning assigment of sex change of sex, and psychologic management. (*Bull. John Hopkins Hospital*, 1955, **97**, 4, 284.)

Morris (J.M.). — Syndrome de féminisation testiculaire chez les pseudo-hermaphrodites masculins. (*Ann. J. Obst. and Gynéc.*, 1953, 65, 1192.)

Neimann, Pierson (M.) et Lascombes (G.). — Le pseudo-hermaphrodisme par hyperplasie congénitale des surrénales. 1) Forme avec manifestations addisoniennes. 2) Formes purement génitale. (*Arch. Franç. Pédiat.*, 1956, **12**, 3, 596.)

Netter (A.). — Le testicule féminisant. (*Lille Méd.*, 1958, 3, 275.)

Netter (A.) et Lumbroso (P.). — Le testicule féminisant. (In *Actualités Endocr.*, Les Edit. de Méd. Prat. édit., 1960, pp. 61-70.)

Perloff (W.H.), Conger (K.B.) et Lévy (L.M.). — Female pseudo-hermaphrodism. A description of 2 unusual cases. (*J. Clin. Endocr. and Metab.*, 1953, **13**, 7, 783.)

Prader (A.). — Vollkommen mannliche Nueve Genital entwicklung und Saizverenst- syndrome bei Mädchen mit Kongenitalen adrenogenitalen syndrom. (*Helvetica Ped. Acta*, 1958, **13**, 1, 5-12.)

Prader (A.). — Etats intersexués d'apparence génitale normale. (*Ann. Nestlé*, 1958, **28**, 3.)

Prader (A.) et Gartner (H.P.). — Insuffisance surrénale des nouveau-nés. Syndrome de pseudo-hermaphrodisme masculin avec hyperplasie lipoïdique des surrénales. (*Helv. Paed. Acta*, 1957, 12, 659.)

Plainfossé (B.). — Hyperplasie surrénale congénitale. Aspects biochimiques et génétiques. (*Sem. Hôp. Paris, Ann. Péd.*, 1962, **46-47**, 2608, 442.)

Prichard (R.W.). — An uterus in a man. (*Arch. Path.*, 1953, **56**, 505.)

Putelat (R.). — L'hermaphrodisme vrai. (*Thèse*, Lyon, 1960.)

Reifenstein (E.C.). — Hypogonadisme familial héréditaire. (*Proc. Am. Ted. Cl. Research*, 1947, **3**, 86.)

Royer (P.), Pellerin (D.), Habib (R.), Vermeil (G.) et Rodriguez Soriano (J.). — Le pseudo-hermaphrodisme masculin interne à organes génitaux externes masculins normaux. (*Semaine Hôp. Paris, Ann. Péd.*, mars 1961, **21**, 143-149.)

Sébaoun-Zuchman (Mme). — Les états intersexués d'origine gonadique. (*Thèse*, Paris, 1958.)

Seringe (Ph.) et Bach (Ch.). — Maladie de Klinefelter. (*Sem. Hôp. Paris*, 1961, **37**, 2898.)

Sohval (A.R.). — Les dysgénésies testiculaires comme facteur étiologique des cryptorchidies. (*J. Urol.*, 1954, **72**, 693.)

Stewart (J.S.), Ferguson-Smith (M.A.), Lennox (B.) et Mack (W.S.). — Klinefelter's syndrome genetic studies. (*Lancet*, 1958, **1**, 117.)

Szekely (L.). — Seltener fall von pseudohermaphroditismus masculinus internus. (*Zentralbl. f. Chir.*, 1930, **57**, 3168.)

Taub (J.). — Malignant testis humor cryptorchidism and poliorchidism in a pseudohermaphrodite. (*J. Urol.*, 1954, **71**, 478.)

Tung (F.C.). — Pseudohermaphroditism report of an unusual case. (*Chinese M.J.*, 1942, **46**, 197.)

Valensi (J.G.). — Anomalies de la différenciation sexuelle. (*Tunisie Médicale*, 1962, 205.)

Walther (R.). — Ueber hermaphroditismus. (*Beitr. Z. Path. Anat. u.z. Allg. Path.*, 1935, 95, 207.)

Wilkins (L.). — The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. (1957, 2e éd.)

Wilkins (L.), Grumbach (M.M.) et Van Wyck (J.J.). — Le sexe chromatinien dans l'agénésie ovarienne. (*J. Clin. End. and Métab.*, 1954, **11**, 1270.)

Wilkins (L.), Jones (H.W.), Holman (G.H.) et Stemfel (R.S. Jr). — Masculinisation de fœtus femelles par les progestatifs administrés pendant la grossesse. (*J. Clin. End. and Métab.*, 1958, **18**, 559.)

Wilkins (L.), Grumbach (M.M.), Van Wyck (J.J.), Shepard (T.H.) et Papatos (C.). — Hermaphrodisme. Classification, diagnostic, choix du sexe et traitement. (*Pediatria*, 1956, **16**, 287.)

Witchi (M.), Nelson (W.C.) et Segal (S.J.). — Genetic developmental and hormonal aspect of gonadal dysgenesis and sex inversion in man. (*J. Clin. Endocr.*, 1957, **17**, 737.)

Young (D.). — Hernie uteri inguinalis in the male. (*J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 1951, 58, 830.)

Zygmuntovicz, Wood, Christo et Talbot (N.). — Studies of urinary 17 cetosteroid excretion by means of a new micro chromatographic fractionation procedure. (*J. Clin. Endoc.*, 1961, **11**, 6, 578.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris xive